

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/11012 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Juli 1992 (09.07.92)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/01006 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Dezember 1991 (20.12.91) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 40 41 981.9</div> <div>21. Dezember 1990 (21.12.90) DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 41 21 483.8</div> <div>26. Juni 1991 (26.06.91) DE</div> </div> (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder: KLOCKGETHER, Thomas ; Buchenstrasse 1, D-7413 Gomaringen (DE). LÖSCHMANN, Peter-Andreas ; Württembergallee 8, D-1000 Berlin 19 (DE). STEPHENS, David, Norman ; Arysallee 12, D-1000 Berlin 19 (DE). TURSKI, Lechoslaw ; Spandauer Str. 54, D-1000 Berlin 20 (DE). WACHTEL, Helmut ; Suarezstr. 22, D-1000 Berlin 19 (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/01006 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Dezember 1991 (20.12.91) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 40 41 981.9</div> <div>21. Dezember 1990 (21.12.90) DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 41 21 483.8</div> <div>26. Juni 1991 (26.06.91) DE</div> </div> (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder: KLOCKGETHER, Thomas ; Buchenstrasse 1, D-7413 Gomaringen (DE). LÖSCHMANN, Peter-Andreas ; Württembergallee 8, D-1000 Berlin 19 (DE). STEPHENS, David, Norman ; Arysallee 12, D-1000 Berlin 19 (DE). TURSKI, Lechoslaw ; Spandauer Str. 54, D-1000 Berlin 20 (DE). WACHTEL, Helmut ; Suarezstr. 22, D-1000 Berlin 19 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/01006 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Dezember 1991 (20.12.91) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 40 41 981.9</div> <div>21. Dezember 1990 (21.12.90) DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>P 41 21 483.8</div> <div>26. Juni 1991 (26.06.91) DE</div> </div> (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder: KLOCKGETHER, Thomas ; Buchenstrasse 1, D-7413 Gomaringen (DE). LÖSCHMANN, Peter-Andreas ; Württembergallee 8, D-1000 Berlin 19 (DE). STEPHENS, David, Norman ; Arysallee 12, D-1000 Berlin 19 (DE). TURSKI, Lechoslaw ; Spandauer Str. 54, D-1000 Berlin 20 (DE). WACHTEL, Helmut ; Suarezstr. 22, D-1000 Berlin 19 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: USE OF QUISQUALATE-RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON QUISQUALAT-REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DES MORBUS PARKINSON (57) Abstract <p>Described is a new use of antagonists of the AMPA receptor complex and their physiologically compatible salts for the preparation of a drug for the prevention and treatment of Parkinson's disease. Also described are pharmaceutical preparations containing these compounds and synergistically active combinations of them with conventional anti-Parkinson's-disease preparations.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die neue Verwendung von Antagonisten des AMPA-Rezeptor-Komplexes und deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung des Morbus Parkinson sowie pharmazeutische Mittel, die diese Verbindungen enthalten und deren synergistisch wirksame Kombination mit herkömmlichen Antiparkinsonmitteln werden beschrieben.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Verwendung von Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung des Morbus Parkinson

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von Antagonisten des Quisqualat-Rezeptor-Komplexes oder deren physiologisch verträglichen Salzen als Arzneimittel zur Prävention und Behandlung des Morbus Parkinson sowie pharmazeutische Mittel, die diese Verbindungen enthalten und deren Kombination mit Antiparkinsonmitteln mit synergistischer Wirkung.

Im zentralen Nervensystem von Säugern, einschließlich der Menschen sind hohe Konzentrationen von exzitatorischen Aminosäuren wie Glutamat und Aspartat (Fonnum, F., J. Neurochem. 42: 1-11, 1984) vorhanden. Für die exzitatorischen Aminosäuren existieren verschiedene Rezeptoren, die entsprechend ihrer spezifischen Agonisten als N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-, Kainat (KA)- und Quisqualat (QUIS)-Rezeptor bezeichnet werden. Die Quisqualat-Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten (RS)- α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat auch AMPA-Rezeptoren genannt. Die synaptische Funktion der exzitatorischen Aminosäure L-Glutamat wird vorwiegend über AMPA-Rezeptoren vermittelt.

Aus klinischen und tierexperimentellen Befunden gibt es Hinweise, daß es bei der Parkinson'schen Krankheit (PD) als Folge des striatalen Mangels an Dopamin zu gesteigerter glutamaterger Neurotransmission in verschiedenen Kernen der Basalganglien kommt. Das Neostriatum (NEO) stellt die Eingangsstruktur der Basalganglien dar: es erhält vom Cortex eine massive glutamaterge Projektion und von der Substantia nigra pars compacta (SNC) die dopaminerge nigrostriatale Bahn, die bei der PD degeneriert. Vom NEO gibt es direkte Bahnen zu den Ausgangskernen der Basalganglien, dem internen Pallidumglied (GPi) und der Substantia nigra pars reticulata (SNR), sowie indirekte, die über das externe Pallidumglied (GPe) und den Nucleus subthalamicus (STH) verlaufen. Der STH erhält eine eigene direkte glutamaterge Innervation vom Cortex; seine zu den Ausgangskernen projizierenden Neurone benutzen ebenfalls L-Glutamat als Transmitter.

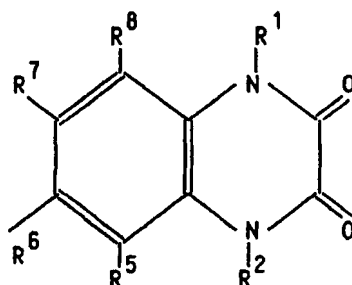
Die synaptischen Funktionen von Dopamin im NEO sind komplex. Seine Wirkung auf die zum GPe projizierenden striatalen Neurone ist vorwiegend inhibitorisch, so daß als Folge des striatalen Dopaminmangels, wie er bei der PD vorliegt, die exzitatorischen glutamatergen Einflüsse auf diese Neurone überwiegen. Da sowohl die striatale Bahn zum GPe, als auch die von dort ausgehende zum STH projizierende Bahn inhibitorisch sind, kommt es bei der PD im STH zum Phänomen der Disinhibition mit Anstieg der tonischen Zellaktivität. Über seine glutamatergen Projektionen bewirkt der STH schließlich eine pathologisch gesteigerte neuronale Aktivität in den Ausgangskernen der Basalganglien. Untersuchungen an Tiermodellen der PD zeigen, daß es nach Gabe dopaminergischer Substanzen zu einer Normalisierung der gesteigerten exzitatorischen Neurotransmission kommt, die parallel zu der "klinischen" Besserung läuft.

Überraschenderweise zeigte es sich, daß Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten die pathologisch gesteigerte neuronale Aktivität hemmen und die glutamaterge Transmission im NEO, STH und den Ausgangskernen der Basalganglien blockieren und daher als Arzneimittel zur Behandlung der PD verwendbar sind.

Auf Grund ihres Wirkmechanismus üben Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten auch neuroprotective Wirkung aus, insbesondere auch gegenüber den möglichen neurotoxischen Wirkungen, die durch dopaminerge Arzneimittel ausgelöst werden, die in Kombination mit QA-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden können. Daher können sie auch als Arzneimittel zur präventiven Behandlung der PD verwendet werden.

Erfindungsgemäß geeignet sind Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, die hohe Affinität zu den zentralen AMPA-Rezeptoren besitzen und selektiv die synaptischen Wirkungen von Quisqualat aufheben. Solche Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten sind beispielsweise in EP-A-374 534, EP-A-348 872, EP-A-283 959 und EP-A-377 112 und EP-A-315 959 beschrieben. Insbesondere geeignet sind Quinoxalindion-Derivate und deren tautomere Formen mit selektiver und nicht selektiver Wirkung auf AMPA-Rezeptoren.

Bevorzugte Ausführungsformen sind Chinoxalindionderivate und deren tautomere Formen der Formel I



I

worin

R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff oder einen in den zitierten Patenten genannten Substituenten darstellen und

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , Cyano, Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Jod), CF_3 , $SO_2NR'R'$, SO_2R' oder OR' bedeuten und R' Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist oder

R^5 und R^6 oder R^7 und R^8 jeweils gemeinsam einen ankondensierten Benzol- oder Hetarylring oder $-(CH_2)_4-$ bedeuten, wobei der Benzol- oder Hetarylrest ein-bis dreifach gleich oder unterschiedlich substituiert sein kann mit NO_2 , NH_2 , Cyano, Halogen, CF_3 , $SO_2NR'R'$, SO_2R' oder OR' , wobei R' die obige Bedeutung hat. Geeignete Hetarylringe sind Pyridin, Pyrazol, Thio-phen, Pyrazin, Triazol, Imidazol, geeignete Substituenten R^1 und R^2 sind gegebenenfalls mit Hydroxy, NH_2 , Carboxy, Carbonsäureestern oder Carbonsäureamiden substituiertes C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{4-8} -Cycloalkylalkyl, C_{6-10} -Aryl insbesondere Phenyl, C_{7-11} -Aralkyl insbesondere Benzyl, C_{2-7} -Alkanoyloxy, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, C_{6-10} -Aryloxy insbesondere Benzyl-oxy, C_{3-8} -Cycloalkyloxy und C_{4-8} -Cycloalkylalkyloxy.

Insbesondere bevorzugt sind Chinoxalin-dion und Benzochinoxalindion-Derivate, deren tautomere Formen und Salze, die gegebenenfalls ein- bis zweifach mit NO_2 , Halogen, Cyano, CF_3 , $SO_2NR'R'$, SO_2R' oder OR' substituiert

sind, wobei R' Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl ist und R¹ und R² jeweils Wasserstoff oder einen Substituenten darstellt wie beispielsweise 6-Nitro-7-sulfamoylbenzo[f]-quinoxalin-2,3-(1H, 4H)-dion (NBQX), 6,7-Dinitroquinoxalin-2,3dion (DNQX) und 6-Cyano-7-nitroquinoxalin-2,3-dion (CNQX).

Die physiologisch verträglichen Salze leiten sich von Alkali- oder Erdalkalimetallen oder den üblichen anorganischen oder organischen Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Fumarsäure ab.

Die erfindungsgemäße Wirkung wird am Beispiel von 6-Nitro-7-sulfamoylbenzo[f]-quinoxalin-2,3(1H,4H)-dion mit den folgenden Testen gezeigt:

Die Versuche wurden an männlichen Wistar Ratten (Schering AG, Berlin, B.R.D.) mit einem Gewicht zwischen 220 und 240 g durchgeführt. Sie wurden unter kontrollierten Bedingungen mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Alle Versuche fanden zwischen 10 und 14 Uhr statt. Die Messungen begannen 5 Minuten nach der Applikation der Substanz und wurden über 60 Minuten durchgeführt.

Alle Substanzen wurden intraperitoneal (i.p.) in einem Volumen von 0,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Kontrolltiere erhielten ein entsprechendes Volumen physiologischer Kochsalzlösung. Die folgenden Substanzen wurden benutzt: Reserpin, α -Methyl-p-tyrosin, Benserazid und 6-Nitro-7-sulfamoylbenzo[f]quinoxalin-2,3(1H,4H)-dion (NBQX). Reserpin wurde in einem Tropfen Eisessig gelöst und mit demineralisiertem Wasser verdünnt. Benserazid und α -Methyl-p-Tyrosin wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst. NBQX wurde mit einer kleinen Menge 1N NaOH in Lösung gebracht und dann mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Der pH wurde auf 7,4 eingestellt.

Ein computerisiertes Digiscan-16 System (Omnitech, Columbus OH, U.S.A.) wurde zur Messung der lokomotorischen Aktivität benutzt. Jeder Aktivitätsmesser besteht aus einem Plexiglas-Käfig (40 x 40 x 40 cm), der von 48 horizontalen und vertikalen Infrarot-Sensoren umgeben ist. Die Gesamtzahl der Lichtschrankenunterbrechungen wurde als Maß der lokomotorischen Aktivität gemessen.

Die tonische Elektromyogramm-(EMG-) Aktivität wurde vom M. gastrocnemius-soleus (GS) wacher Ratten mit Hilfe Teflon-isolierter Drahtelektroden abgeleitet. Die Tiere wurden dazu in belüftete Plexiglas-Boxen gesetzt, so daß ihre Hinterbeine durch Schlitze im Boden der Boxen heraushingen. Die elektrischen Signale wurden verstärkt, gefiltert (5 Hz - 10 kHz) und gleichgerichtet. Die integrierte EMG-Aktivität wurde jeweils über Perioden von 5 Minuten gemittelt. Die Spontanaktivität der reserpinisierten Tiere vor Applikation der Substanzen wurde in 2 Segmenten gemessen und diente als Ausgangswert.

Auslösung von kontralateralen Rotationen an unilateral Substantia nigra-lädierten Ratten. Männliche Wistar-Ratten wurden 8 Monate vor dem Experiment durch Injektion von 16 µg 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) in die linke Substantia nigra lädiert. Die Messung der Rotationen erfolgte in automatisierten Rotometern. Die Tiere wurden in Plexiglas-Halbschalen (Durchmesser 40 cm) gesetzt und mechanisch mit einem Winkelschrittgeber verbunden. Die Bewegungen mit und entgegen dem Uhrzeigersinn wurden getrennt in 10-Minuten-Intervallen für 2 Stunden erfasst.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich wie folgt zusammenfassen:

An normalen Ratten führt NBQX (10 - 30 mg/kg i.p.) zu keiner Steigerung der Lokomotion (Fig. 1). Die Entleerung der zentralen Monoaminspeicher durch Vorbehandlung mit Reserpin (5 mg/kg i.p. 24 Stunden vor dem Experiment) und α -Methyl-p-Tyrosin (250 mg/kg i.p. 4 Stunden vor dem Experiment) bewirkt eine massive Verminderung der normalen Lokomotion, die durch L-DOPA (50 - 150 mg/kg i.p.) (in Kombination mit Benserazid, 100 mg/kg i.p.) in dosisabhängiger Weise wieder aufgehoben werden kann (Fig. 2). NBQX (5 - 30 mg/kg i.p.) steigert die lokomotorische Aktivität reserpinisierter Ratten nicht (Fig. 3). Kombiniert man dagegen NBQX (5 mg/kg i.p.) mit L-DOPA (50 - 150 mg/kg i.p.), kommt es zu einer Linksverschiebung der L-DOPA Dosis-Wirkungskurve, so daß eine gleichbleibende Wirkung mit weniger als der Hälfte von L-Dopa erzielt werden kann (Fig. 2).

Die tonische EMG-Aktivität im GS reserpinisierter Ratten stellt ein quantitatives Maß der muskulären Rigidität dar. Sie kann durch L-DOPA (50 - 150 mg/kg i.p.) in dosisabhängiger Weise unterdrückt werden (Fig. 4). NBQX (5 - 30 mg/kg i.p.) hat einen ähnlichen, jedoch kürzer anhaltenden Effekt (Fig. 5). Kombiniert man Schwellendosen von NBQX (5 mg/kg i.p.) und L-DOPA (50 mg/kg i.p.), die jeweils allein keinen Einfluß auf die EMG-Aktivität ausüben, kommt es zu einer vollständigen Unterdrückung der EMG-Aktivität (Fig. 6).

In Dosierungen von 0,78, 3,13 und 12,5 mg/kg i.p. sind durch NBQX weder kontralaterale noch ipsilaterale Rotationen auszulösen (Fig. 7). Dagegen führt L-DOPA (25, 50 und 100 mg/kg i.p.) nach Vorbehandlung mit Benserazid (100 mg/kg i.p. - 15 Minuten) zu einer dosisabhängigen Induktion kontralateraler Rotation (Fig. 8). Bei kombinierter Behandlung mit einer Schwellendosis von L-DOPA (25 mg/kg i.p.) und NBQX (12,5 mg/kg i.p.), eine Dosis die per se inhibitorisch wirkt, ist eine signifikante Induktion kontralateraler Rotationen zu beobachten (Fig. 9).

Im gleichen Modell wurde NBQX (0.39, 1.56, 6.25 mg/kg i.p.) mit den direkten Dopaminagonisten Apomorphin (0.05 mg/kg i.p.) oder Lisurid (0.1 mg/kg i.p.) geprüft (Fig. 11 und Fig. 12). Auch hier führt die kombinierte Behandlung zu einem signifikantem Synergismus (Varianzanalyse und Tukey Test, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$).

In gleicher Weise wurde NBQX an Pinseleohrääffchen geprüft, bei denen durch das Neurotoxin MPTP ein Parkinsonsyndrom erzeugt worden war. Diese Affen zeigen wie der Parkinsonpatient eine starke Verminderung der Beweglichkeit. Für die hier beschriebenen Experimente wurden die Tiere in Käfige gesetzt, die mit Infrarotlichtschranken ausgerüstet wurden. Die Zahl der Lichtschrankenunterbrechungen wurde automatisch registriert und als Maß der Beweglichkeit über 2 Stunden gemessen.

Gruppen von 4 Tieren wurden entweder mit Lösungsmittel, 20 mg/kg L-Dopa und 20 mg/kg Benserazid, 6,25 mg/kg NBQX oder einer Kombination von L-Dopa, Benserazid und NBQX in gleicher Dosierung behandelt. Die gewählte

Dosis von L-Dopa hatte keinen Effekt, NBQX allein hemmte die Beweglichkeit, während die Kombinationsbehandlung zu einer statistisch signifikanten Stimulation der lokomotorischen Aktivität im Sinne eines Synergismus führte (Fig. 10 A + B). In einem weiteren Experiment wurde die gleiche Dosis von L-Dopa und Benserazid mit unterschiedlichen Dosen von NBQX (0,39; 1,56; 6,25 mg/kg i.p.) kombiniert. Hier konnte gezeigt werden, daß der Effekt von NBQX dosisabhängig ist (Fig. 10 C + D).

Diese Untersuchungen zeigen, daß Antagonisten der AMPA-Rezeptoren in Dosierungen, die allein ohne Wirkungen sind, nach systemischer Applikation die Wirkung von L-DOPA auf die Akinese und muskuläre Rigidität reserpinisierter Ratten verstärken. Auch die Wirkung von L-DOPA im 6-OHDA-Rotationsmodell und am MPTP-lädierten Primaten wird verstärkt.

Als Folge der Blockade der zentralen AMPA-Rezeptoren, also der Strukturen, die beim Morbus Parkinson eine erhöhte neuronale Aktivität aufweisen, eignen sich Verbindungen mit selektiver und nicht-selektiver Wirkung auf AMPA-Rezeptoren sowohl zur symptomatischen Behandlung des Morbus Parkinson als auch zur Kombination mit herkömmlichen Antiparkinsonmitteln wie L-DOPA, L-DOPA in Kombination mit Benserazid und Dopaminagonisten wie beispielsweise Lisurid, Bromokriptin, Amantadin-Derivate, Memantin und seine Derivate und den in EP-A-351 352 beschriebenen Verbindungen.

Durch Kombination der erfindungsgemäßen Arzneimittel mit herkömmlichen Antiparkinsonmitteln wird die zu verabfolgende Dosis des herkömmlichen Arzneimittels verringert und deren Wirkung synergistisch gesteigert.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse üben die erfindungsgemäß verwendeten Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten auch neuroprotektive Wirkung aus, die die Degeneration dopaminerger Neuronen verhindern, insbesondere gegenüber den möglichen neurotoxischen Wirkungen, die durch die herkömmlichen Antiparkinsonmittel hervorgerufen werden. Das Fehlen psychotomimetischer Nebenwirkungen ist ebenfalls vorteilhaft.

Die Erfindung umfaßt auch pharmazeutische Mittel, die die genannten Verbindungen enthalten, deren Herstellung sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden. Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan anwendbaren Injektionslösungen erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylen-glykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt wird.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,001 -1 mg/kg Körpergewicht, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

In den erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten mit synergistischer Wirkung können die Wirkstoffe in einer Formulierung oder auch in jeweils getrennten Formulierungen vorliegen, wobei die gesamte Dosis einmalig verabreicht oder in mehrere Dosen geteilt wird.

Die tägliche Dosis der Wirkstoffe in den Kombinationspräparaten beträgt für das herkömmliche Antiparkinsonmittel 2 mg bis 1500 mg und für den Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten 1 mg bis 500 mg, besonders geeignet sind Dosen von 5 mg bis 100 mg.

Patentansprüche

- 1.) Verwendung von selektiven und nicht selektiven Quisqualat-Rezeptor-Antagonisten oder deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und Behandlung des Morbus Parkinson.
- 2.) Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß der Quisqualat-Rezeptor-Antagonist ein Chinoxalindionderivat oder dessen tautomere Form ist.
- 3.) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, daß der Quisqualat-Rezeptor-Antagonist 6-Nitro-7-sulfamoyl-benzofl-qinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion, 6,7-Dinitroquinoxalin-2,3-dion oder 6-Cyano-7-nitroquinoxalin-2,3-dion ist.
- 4.) Verwendung nach Anspruch 1 - 3 dadurch gekennzeichnet, daß der Quisqualat-Rezeptor-Antagonist mit Dopamin-Agonisten und/oder L-3,4-Dihydroxyphenyl-alanin und/oder Benserazid kombiniert wird.
- 5.) Pharmazeutische Mittel enthaltend eine wirksame Menge eines selektiven oder nicht selektiven Antagonisten des Quisqualat-Rezeptor-Komplexes oder dessen physiologisch verträglichen Salzes zur Anwendung nach Anspruch 1.
- 6.) Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 5 in Kombination mit L-DOPA und/oder Dopamin-Agonisten und/oder Benserazid.

Fig. 1

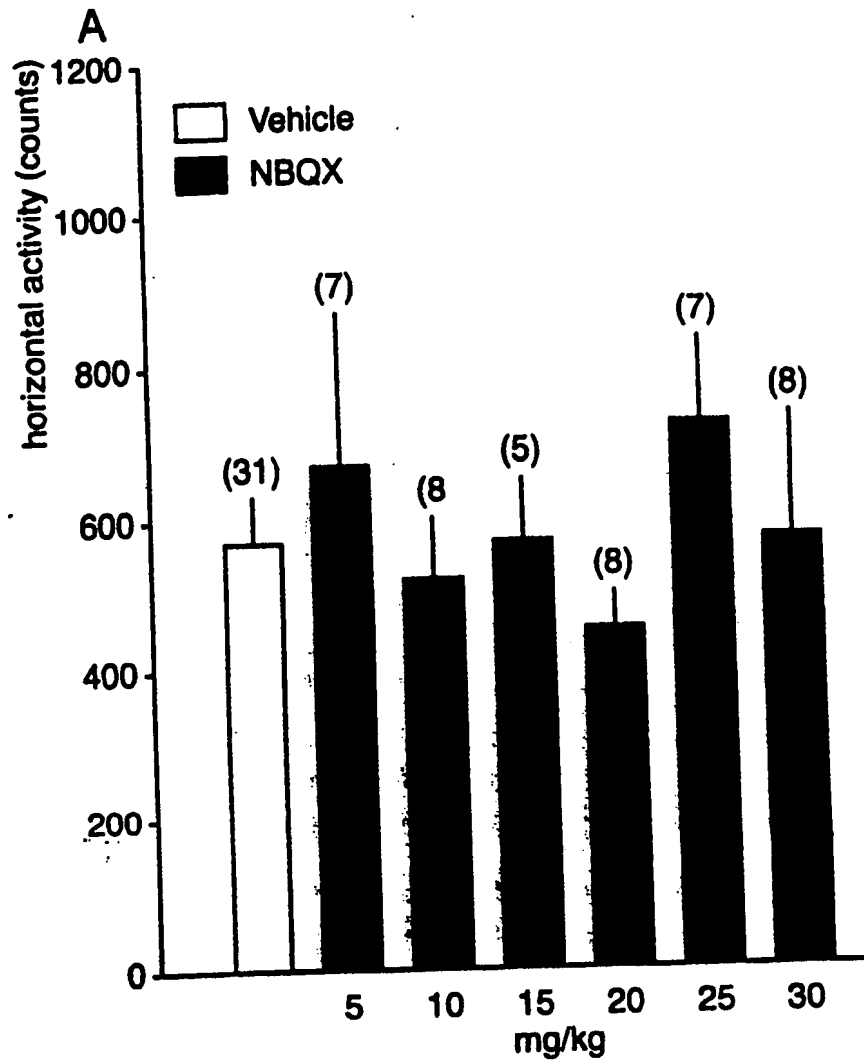
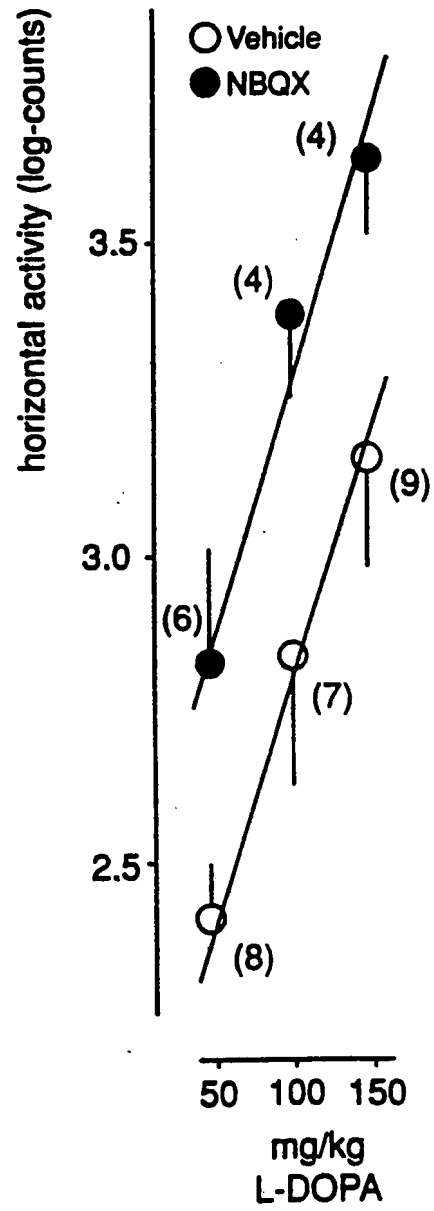


Fig. 2



3 / 12

Fig. 3

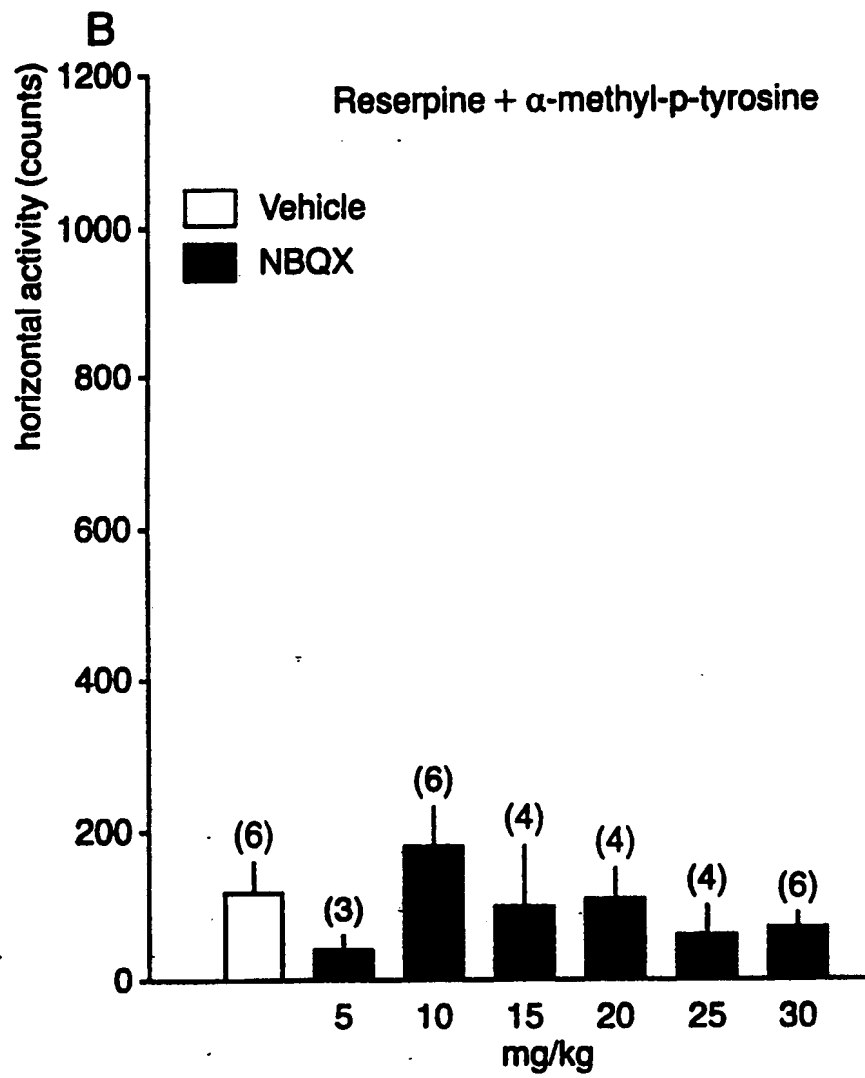
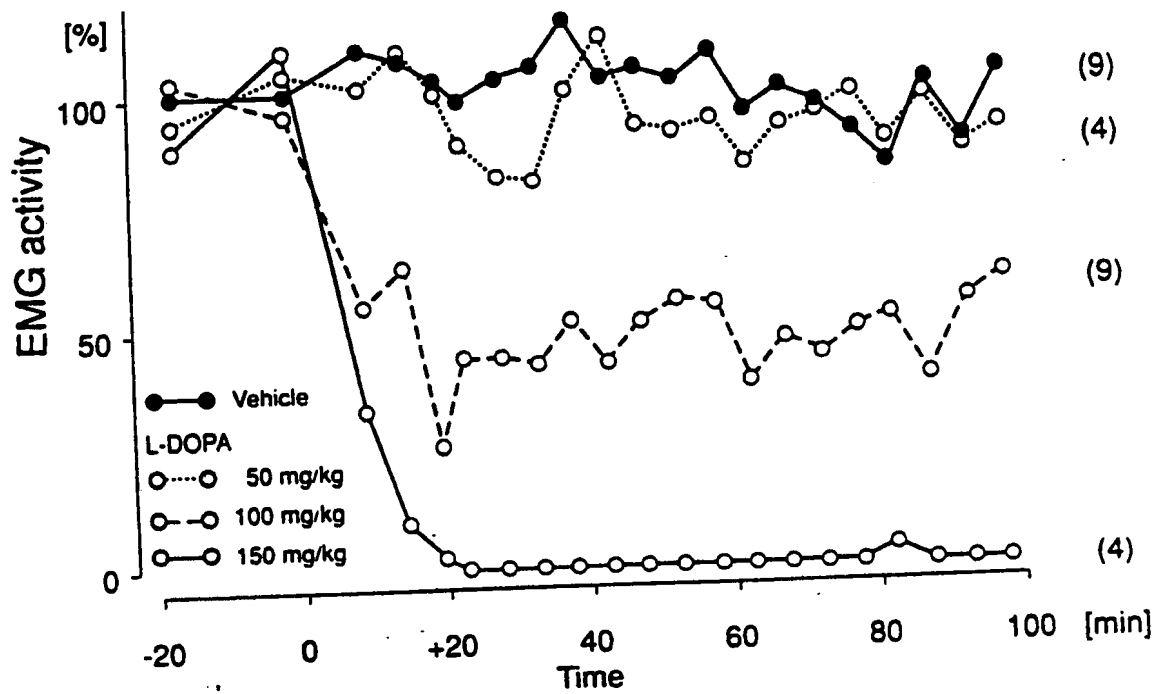


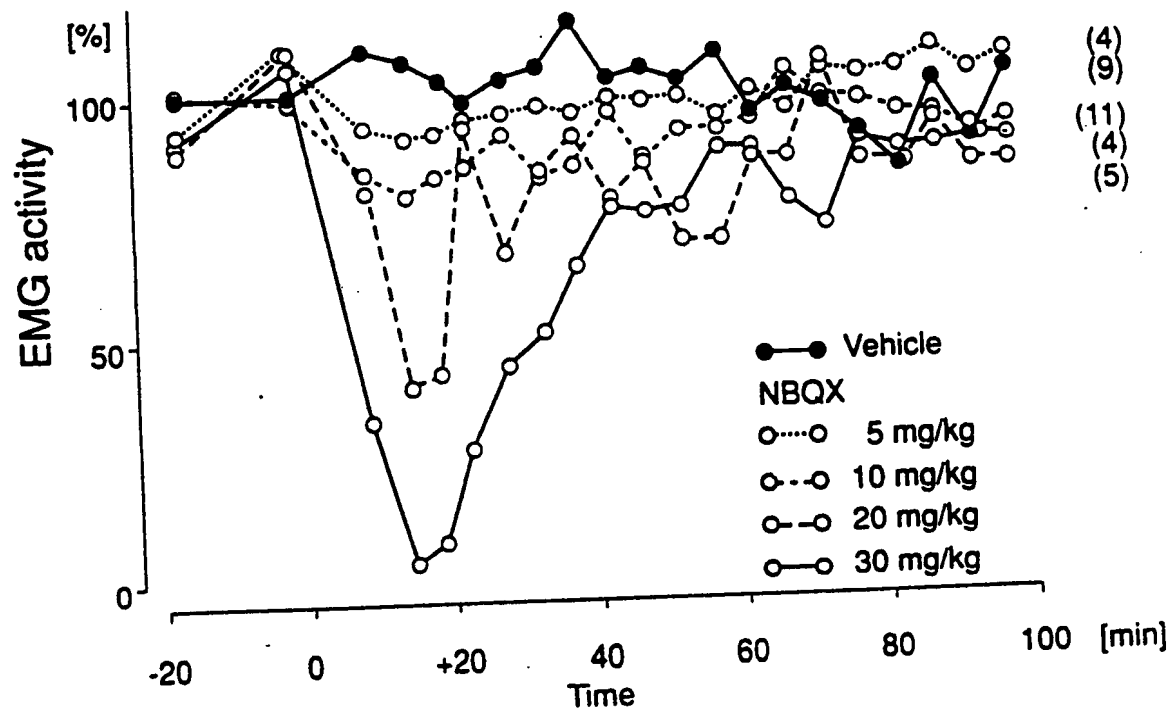
Fig. 4

A Reserpine + α -methyl-p-tyrosine

5 / 12

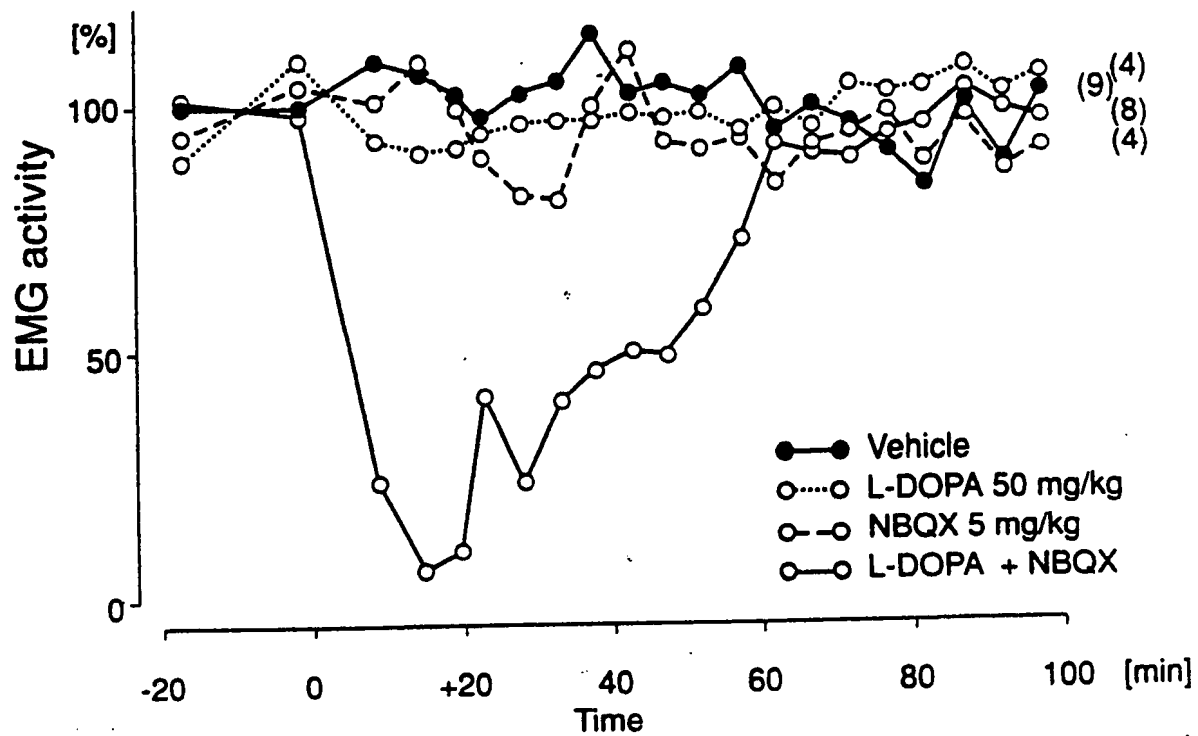
B Reserpine + α -methyl-p-tyrosine

Fig. 5



6 / 12

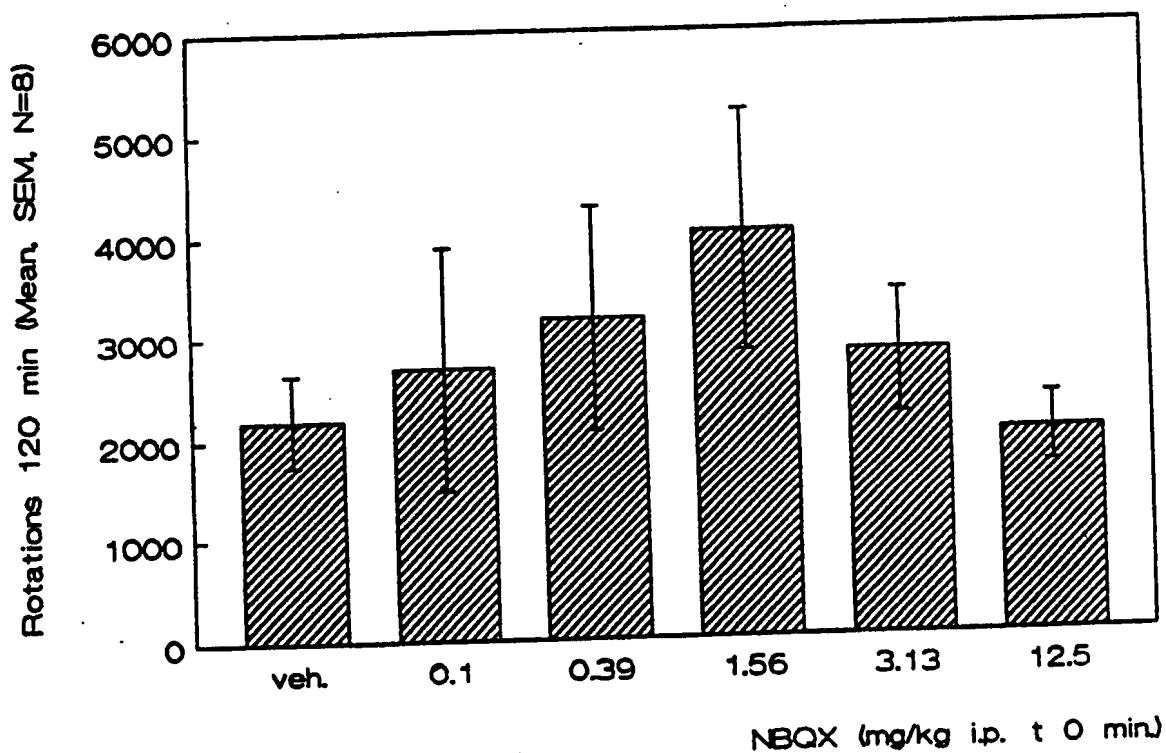
Fig. 6

C Reserpine + α -methyl-p-tyrosine

7112

Fig. 7

Contralateral rotations in unilaterally
substantia nigra lesioned rats (6-OHDA)



8 / 12

Fig. 8

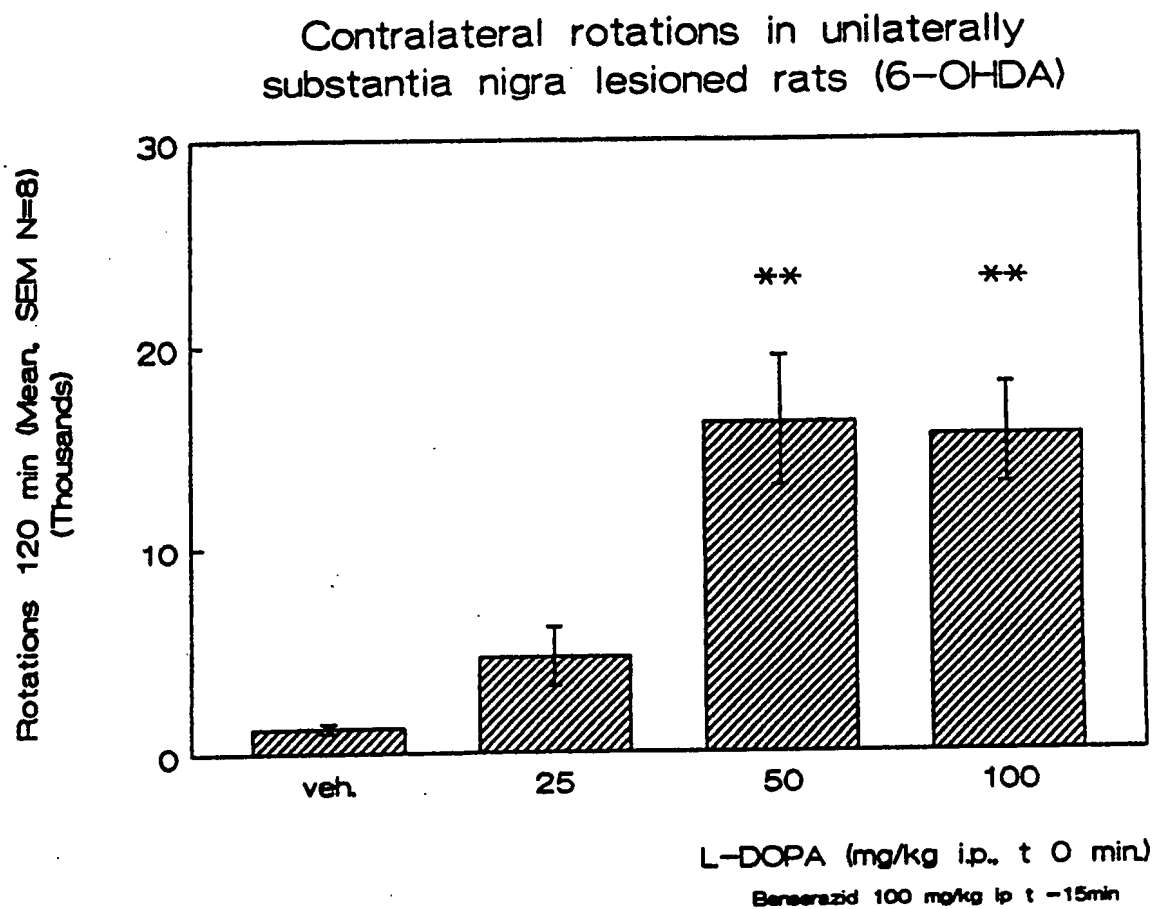
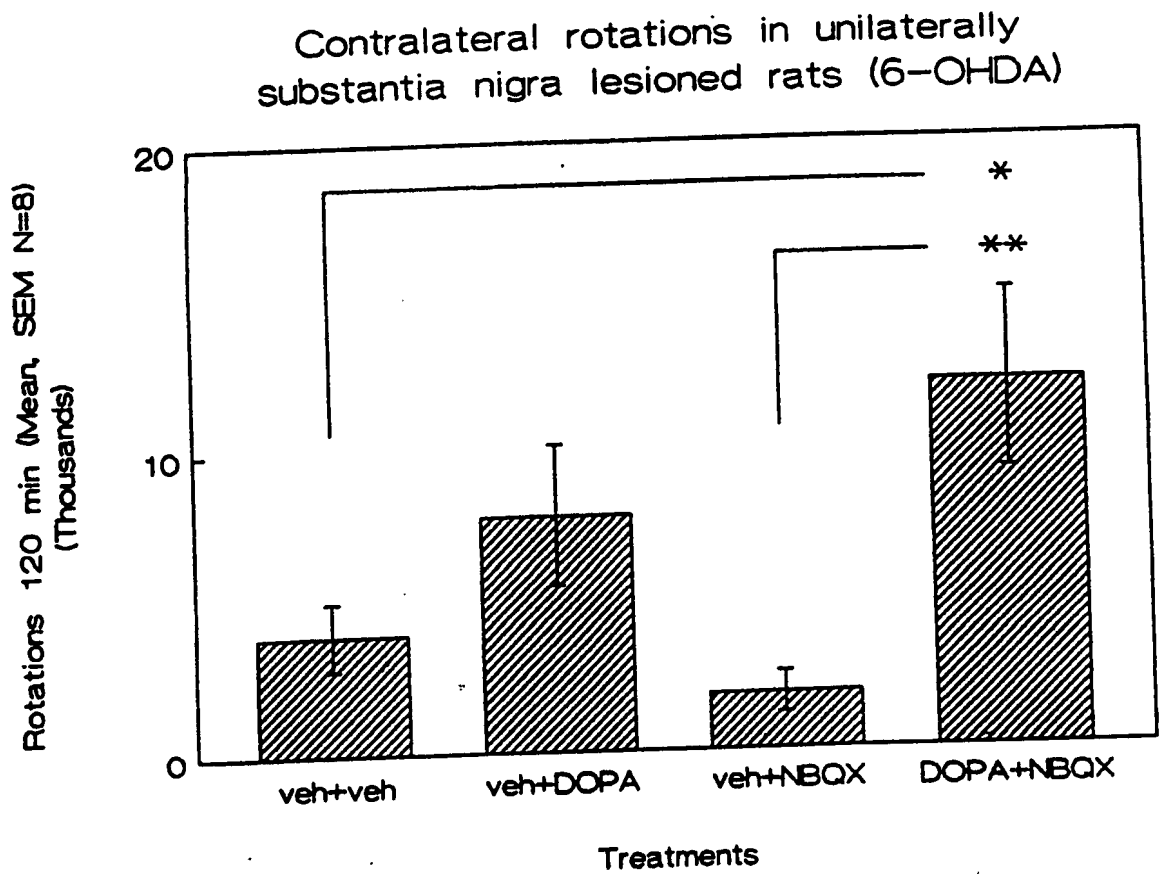


Fig. 9



10 / 12

Fig. 10

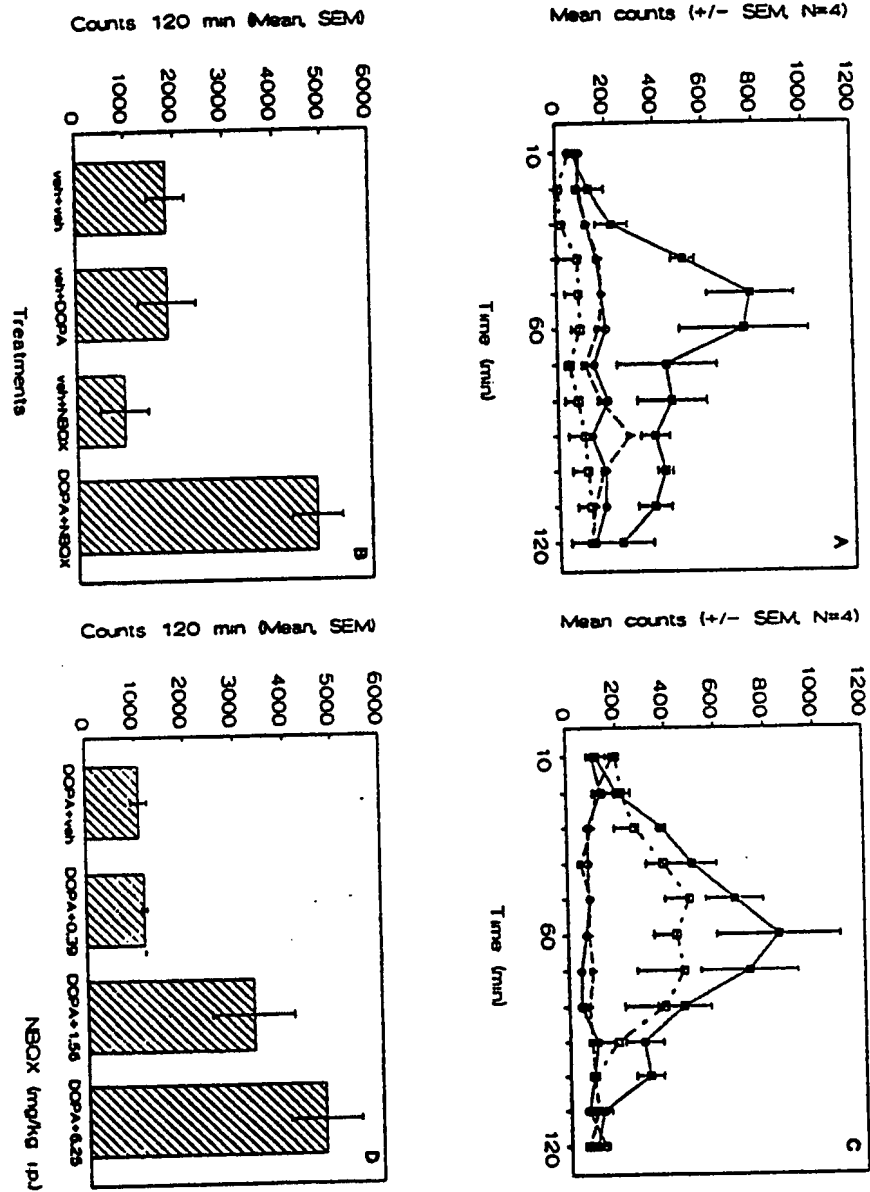
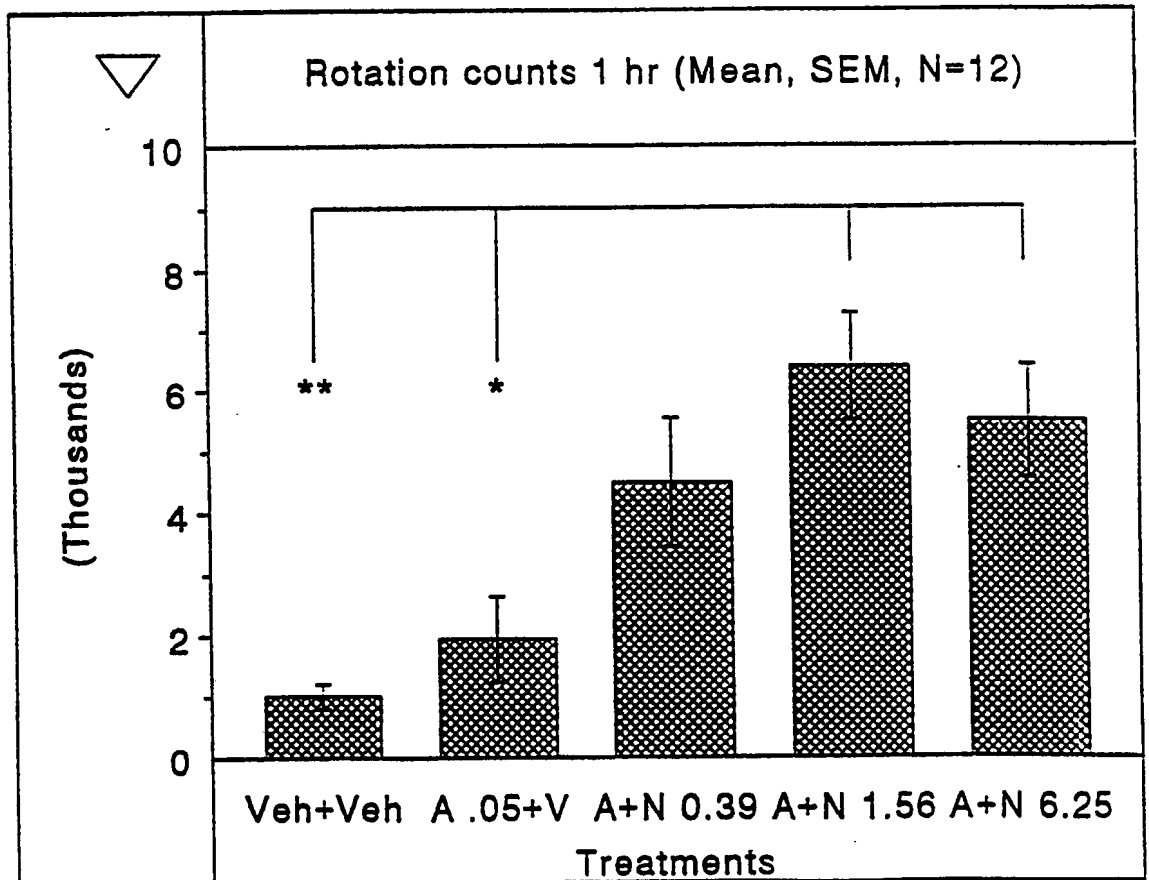
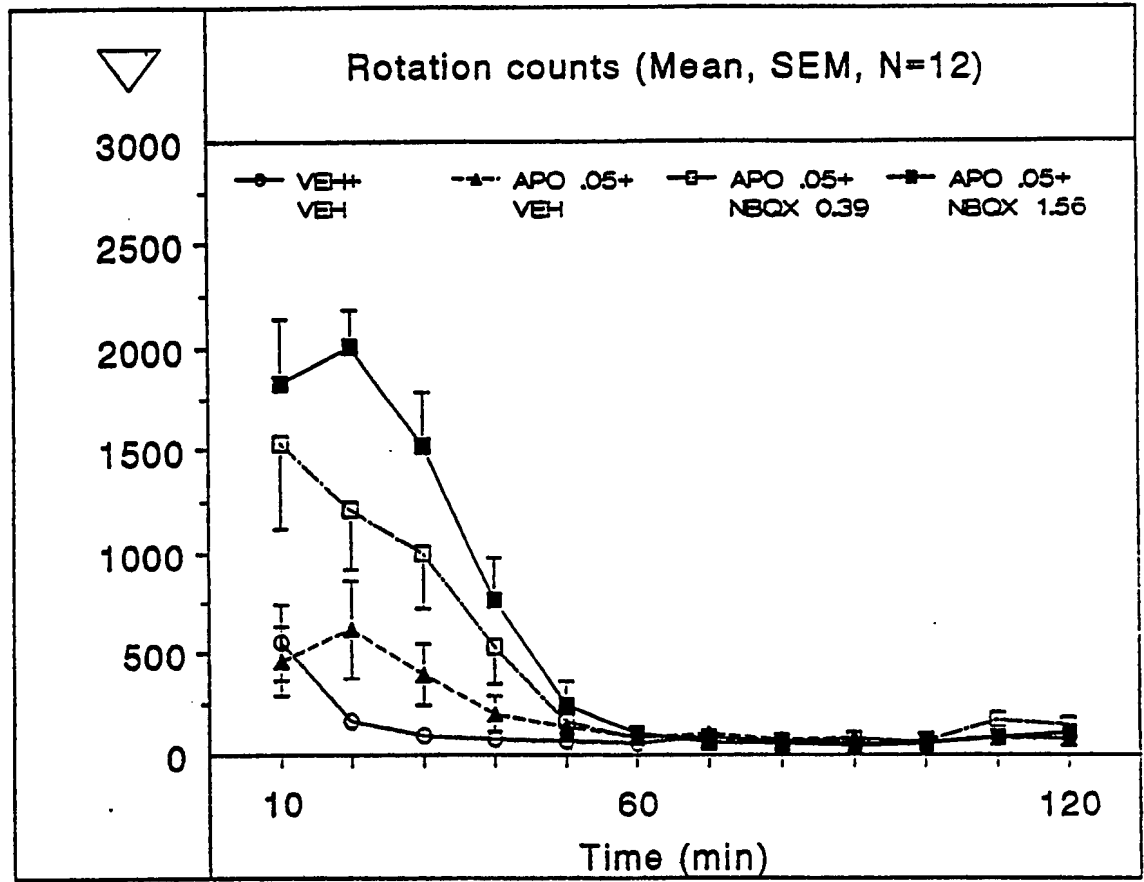
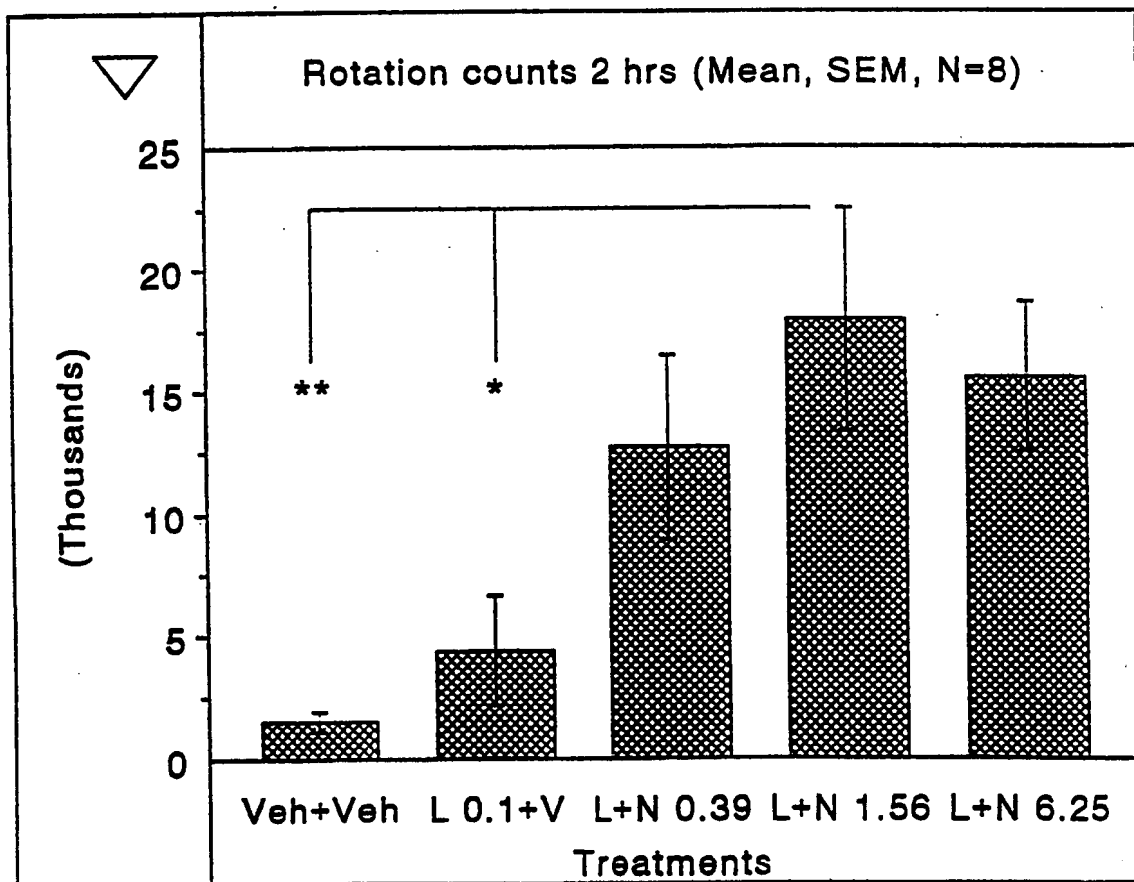
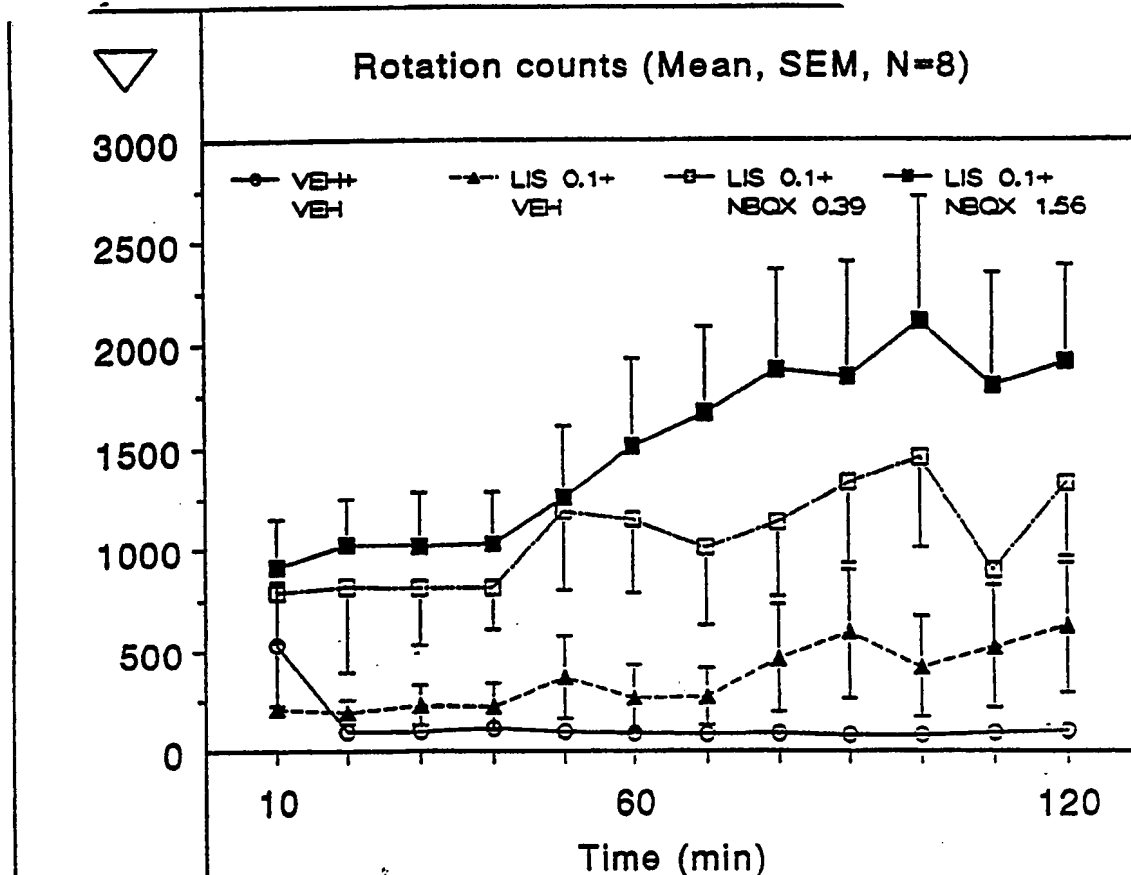


Fig. 11





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/01006

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	A 61 K	31/495
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. 5	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁸		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Experimental Neurology, Volume 108, No. 3, June 1990, J.W. OLNEY et al.: "Brief communication. Excitotoxicity of L-DOPA and 6-OH-DOPA: implications for Parkinson's and Huntington's diseases", pages 269-272, see the whole document	1-3
X	EP,A,0260467 (FERROSAN) March 23, 1988, see abstract page 3, lines 11-15; page 3, lines 38-47; page 4, lines 31-34; table 1; page 6, lines 15-30; claims	1,2
P,X	Ann.Neurol., volume 30, No. 5, November 1991, T. KLOCKGETHER et al.: "The AMPA receptor antagonist NBOX has antiparkinsonian effects in monoamine-depleted rats and MPTP-treated monkeys", pages 717-723, see the whole document	1-6
P,X	J. Neural Transm. [P-D Sect.], Volume 3, 1991, P.A. LÖSCHMANN et al.: "Synergism of the AMPA-antagonist NBQX and the NMDA-antagonist CPP with L-Dopa in models of Parkinson's disease", pages 203-213, see the whole document	1-6

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"G" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
March 26, 1992 (26.03.1992)	April 28, 1992 (28.04.1992)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	EP,A,0283959 (FERROSAN) September 28, 1988, see page 5, lines 34-38; page 6, lines 33-35; example 23; page 16, line 23 - page 17, line 50; claims 1-8 (cited in the application) ---	1-4
P,X	WO,A,9015606 (THE STATE OF OREGON) December 27, 1990, see examples 4,5,6; claims ---	5
A	Science, volume 247, No. 4942, February 2, 1990, M.J. SHEARDOWN et al.: "2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline: A neuroprotectant for cerebral ischemia", pages 571-574, see the whole document ---	1-6
A	J.E.F. REYNOLDS: "Martindale: The extra Pharmacopoeia", 1989, Edition 29, The Pharmaceutical Press, (London, GB), pages 1015-1020, No. 4541-G: "Levodopa"; page 1010, No. 4544-S: "Benserazide-Hydrochloride", see the whole document ---	5,6

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9101006

SA 55013

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 23/04/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0260467	23-03-88	JP-A- 63083074	13-04-88
		US-A- 4812458	14-03-89
		ZA-A- 8706312	24-02-88
EP-A- 0283959	28-09-88	AU-B- 596737	10-05-90
		AU-A- 1326088	22-09-88
		DE-A- 3867268	13-02-92
		US-A- 4889855	26-12-89
		US-A- 4912108	27-03-90
		ZA-A- 8801139	15-08-88
WO-A- 9015606	27-12-90	US-A- 4975430	04-12-90
		AU-A- 6041390	08-01-91

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.Cl.5 A 61 K 31/495

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl.5	A 61 K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

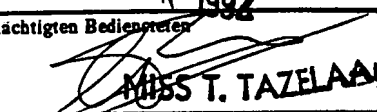
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	Experimental Neurology, Band 108, Nr. 3, Juni 1990, J.W. OLNEY et al.: "Brief communication. Excitotoxicity of L-DOPA and 6-OH-DOPA: implications for Parkinson's and Huntington's diseases", Seiten 269-272, siehe das ganze Dokument ---	1-3
X	EP,A,0260467 (FERROSAN) 23. März 1988, siehe Zusammenfassung; Seite 3, Zeilen 11-15; Seite 3, Zeilen 38-47; Seite 4, Zeilen 31-34; Tabelle 1; Seite 6, Zeilen 15-30; Ansprüche --- -/-	1,2

⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26-03-1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 28 APR 1992 R 1992
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  MISS T. TAZELAAR

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>Ann. Neurol., Band 30, Nr. 5, November 1991, T. KLOCKGETHER et al.: "The AMPA receptor antagonist NBQX has antiparkinsonian effects in monoamine-depleted rats and MPTP-treated monkeys", Seiten 717-723, siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-6
P,X	<p>J. Neural Transm. [P-D Sect.], Band 3, 1991, P.A. LÖSCHMANN et al.: "Synergism of the AMPA-antagonist NBQX and the NMDA-antagonist CPP with L-Dopa in models of Parkinson's disease", Seiten 203-213, siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-6
X	<p>EP,A,0283959 (FERROSAN) 28. September 1988, siehe Seite 5, Zeilen 34-38; Seite 6, Zeilen 33-35; Beispiel 23; Seite 16, Zeile 23 - Seite 17, Zeile 50; Ansprüche 1-8 (in der Anmeldung erwähnt)</p> <p>---</p>	1-4
P,X	<p>WO,A,9015606 (THE STATE OF OREGON) 27. Dezember 1990, siehe Beispiele 4,5,6; Ansprüche</p> <p>---</p>	5
A	<p>Science, Band 247, Nr. 4942, 2. Februar 1990, M.J. SHEARDOWN et al.: "2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline: A neuroprotectant for cerebral ischemia", Seiten 571-574, siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-6
A	<p>J.E.F. REYNOLDS: "Martindale: The extra Pharmacopoeia", 1989, Ausgabe 29, The Pharmaceutical Press, (London, GB), Seiten 1015-1020, Nr. 4541-G: "Levodopa"; Seite 1010, Nr. 4544-S: "Benserazide-Hydrochloride", siehe das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	5,6

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9101006
SA 55013

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 23/04/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0260467	23-03-88	JP-A- 63083074	13-04-88
		US-A- 4812458	14-03-89
		ZA-A- 8706312	24-02-88
EP-A- 0283959	28-09-88	AU-B- 596737	10-05-90
		AU-A- 1326088	22-09-88
		DE-A- 3867268	13-02-92
		US-A- 4889855	26-12-89
		US-A- 4912108	27-03-90
		ZA-A- 8801139	15-08-88
WO-A- 9015606	27-12-90	US-A- 4975430	04-12-90
		AU-A- 6041390	08-01-91

EPO FORM P0473